

RICHTLIJN 94/79/EG VAN DE COMMISSIE

van 21 december 1994

tot wijziging van Richtlijn 91/414/EEG van de Raad betreffende het op de markt brengen van gewasbeschermingsmiddelen

DE COMMISSIE VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap,

Gelet op Richtlijn 91/414/EEG van de Raad van 15 juli 1991 betreffende het op de markt brengen van gewasbeschermingsmiddelen ⁽¹⁾, laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 94/43/EG ⁽²⁾, en met name op artikel 18, lid 2.

Overwegende dat in de bijlagen II en III bij Richtlijn 91/414/EEG de eisen zijn vastgesteld met betrekking tot het door de aanvrager voor de opname van een werkzame stof in bijlage I en voor de toelating van een gewasbeschermingsmiddel in te dienen dossier;

Overwegende dat ten behoeve van de aanvrager in de bijlagen II en III de vereiste informatie zo nauwkeurig mogelijk moet worden omschreven, door, onder meer, de omstandigheden, de voorwaarden en de technische protocollen in het kader waarvan bepaalde gegevens moeten worden gegenereerd, aan te geven; dat deze bepalingen zo spoedig mogelijk moeten worden ingevoerd, om aanvragers in staat te stellen bij het samenstellen van hun dossiers daarvan gebruik te maken;

Overwegende dat het thans mogelijk is de vereiste gegevens over toxicologisch onderzoek en onderzoek naar het metabolisme betreffende de werkzame stof, als bedoeld in bijlage II deel A, hoofdstuk 5, nauwkeuriger te formuleren;

Overwegende dat het ook mogelijk is de vereiste gegevens over toxicologisch onderzoek betreffende het gewasbeschermingsmiddel, als bedoeld in bijlage III, deel A, hoofdstuk 7, nauwkeuriger te formuleren;

Overwegende dat de in deze richtlijn vervatte maatregelen in overeenstemming zijn met het advies van het Permanent Planteziektenkundig Comité,

HEEFT DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

Artikel 1

Richtlijn 91/414/EEG wordt als volgt gewijzigd:

1. In bijlage II, deel A, wordt het hoofdstuk met de titel „5. Toxicologisch onderzoek en onderzoek over het metabolisme bij de werkzame stof” vervangen door bijlage I bij de onderhavige richtlijn.
2. In bijlage III, deel A, wordt het hoofdstuk met de titel „7. Toxicologisch onderzoek” vervangen door bijlage II bij de onderhavige richtlijn.

3. Punt 1.2 van de inleiding van de bijlagen II en III wordt vervangen door de volgende tekst:

„1.2. Waar relevant, moet de informatie zijn verkregen aan de hand van de het laatst vastgestelde versie van de in deze bijlage bedoelde of beschreven richtsnoeren voor het uitvoeren van proeven; wanneer reeds met het onderzoek is begonnen alvorens de wijziging van deze bijlage in werking is getreden, moet de informatie zijn verkregen aan de hand van internationaal of nationaal erkende richtsnoeren voor het uitvoeren van proeven of, bij ontbreken daarvan aan de hand van door de bevoegde autoriteit aanvaarde richtsnoeren voor het uitvoeren van proeven.”

4. Aan punt 1.3 van de inleiding van de bijlagen II en III wordt de volgende zin toegevoegd:

„Meer in het bijzonder, wanneer in deze bijlage wordt verwezen naar een EEG-methode die een omzetting is van een door een internationale organisatie (bij voorbeeld de OESO) ontwikkelde methode, mogen de Lid-Staten aanvaarden dat voor het verkrijgen van de vereiste informatie gebruik wordt gemaakt van de laatste versie van die methode indien bij de aanvang van het onderzoek de EEG-methode nog niet is bijgewerkt.”

Artikel 2

De Lid-Staten doen de nodige wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen in werking treden om uiterlijk op 31 januari 1996 aan deze richtlijn te voldoen. Zij stellen de Commissie daarvan onverwijld in kennis.

Wanneer de Lid-Staten deze bepalingen aannemen, wordt in die bepalingen naar de onderhavige richtlijn verwezen of wordt hiernaar verwezen bij de officiële bekendmaking van die bepalingen. De regels voor deze verwijzing worden vastgesteld door de Lid-Staten.

Artikel 3

Deze richtlijn treedt in werking op 1 februari 1995.

Artikel 4

Deze richtlijn is gericht tot de Lid-Staten.

Gedaan te Brussel, 21 december 1994.

Voor de Commissie
René STEICHEN
Lid van de Commissie

⁽¹⁾ PB nr. L 230 van 19. 8. 1991, blz. 1.

⁽²⁾ PB nr. L 227 van 1. 9. 1994, blz. 31.

BIJLAGE I

„5. TOXICOLOGISCH ONDERZOEK EN ONDERZOEK NAAR HET METABOLISME

Inleiding

- i) De verstrekte gegevens dienen, te zamen met de gegevens over een of meer preparaten die de werkzame stof bevatten, toereikend te zijn om een beoordeling mogelijk te maken van de gevaren voor de mens die verbonden zijn aan de hantering en het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten, alsmede van het gevaar voor de mens als gevolg van residuen in levensmiddelen en water. Bovendien dienen de verstrekte gegevens toereikend te zijn om:
 - te kunnen beslissen of de werkzame stof al dan niet in bijlage I kan worden opgenomen;
 - toepasselijke voorwaarden of beperkingen te kunnen stellen aan elke opneming in bijlage I;
 - de werkzame stof in een bepaalde gevarenklasse te kunnen indelen;
 - een relevante aanvaardbare dagelijkse dosis (ADI) voor de mens te kunnen vaststellen;
 - een aanvaardbaar niveau (aanvaardbare niveaus) van blootstelling van de toediener (AOEL) te kunnen vaststellen;
 - de gevaarsymbolen, gevaaraanduidingen en standaardzinnen betreffende gevaren en veiligheid op de verpakking (recipiënten) te kunnen specificeren ter bescherming van mens, dier en milieu;
 - eerste hulp te kunnen verlenen en de toepasselijke diagnostische en therapeutische maatregelen te kunnen treffen bij vergiftiging van de mens, en
 - een beoordeling mogelijk te maken van aard en omvang van de gevaren voor mens en dier (soorten die gewoonlijk door de mens worden gevoed en gehouden of die de mens tot voedsel dienen), alsmede van de gevaren voor andere niet-doelvertebraten.
- ii) Alle mogelijk nadelige effecten die zijn vastgesteld bij toxicologisch routineonderzoek (met inbegrip van effecten op organen en speciale systemen zoals immunotoxiciteit en neurotoxiciteit) dienen te worden onderzocht en gerapporteerd; daarnaast dient zo nodig te worden onderzocht welke mechanismen vermoedelijk bovengenoemde effecten veroorzaken, van welk onderzoek verslag moet worden gedaan. Tevens moeten zo nodig NOAELs (No Observed Adverse Effect Levels) worden vastgesteld en dient zo nodig de significantie van deze effecten te worden beoordeeld. Alle beschikbare biologische gegevens en gegevens die relevant zijn voor de beoordeling van de toxicologische kenmerken van de teststof, dienen te worden gerapporteerd.
- iii) Gezien het mogelijke effect van onzuiverheden op toxicologisch gedrag is het van wezenlijk belang dat voor elk overgelegd onderzoek een gedetailleerde beschrijving (specificatie) van het gebruikte materiaal als bedoeld in hoofdstuk 1, punt 11, wordt gegeven. De proeven dienen te worden uitgevoerd met gebruikmaking van de werkzame stof van de specificatie die wordt toegepast bij de vervaardiging van preparaten waarvoor toelating wordt gevraagd, tenzij radioactief gemerkt materiaal is voorgeschreven of toegestaan.
- iv) Onderzoek dat wordt uitgevoerd met gebruikmaking van een in een laboratorium of bij productie in een proefopstelling geproduceerde werkzame stof, dient te worden herhaald met gebruikmaking van de werkzame stof zoals die wordt gefabriceerd, tenzij kan worden aangetoond dat het gebruikte proefmateriaal in essentie identiek is, met het oog op de toxicologische beoordeling. In geval van twijfel dienen er toepasselijke opschalingsonderzoeken te worden overgelegd, op basis waarvan beoordeeld kan worden of herhaling van het onderzoek noodzakelijk is.
- v) In geval van onderzoek waarbij de toediening zich uitstrekt over een bepaalde periode, dient bij deze toediening bij voorkeur gebruik te worden gemaakt van één en dezelfde batch van de werkzame stof, indien voldoende stabiel.
- vi) Bij alle onderzoeken dient de feitelijk bereikte dosis, uitgedrukt in mg per kg lichaamsgewicht en in andere daarvoor geschikte eenheden, te worden gerapporteerd. Indien toediening via het voeder wordt toegepast, dient de teststof gelijkmatig in dit voeder te worden verdeeld.
- vii) Indien het eindresidu (waaraan consumenten of werknemers als omschreven in bijlage III, punt 7.2.3, worden blootgesteld) als gevolg van metabolisme of andere processen in of op behandelde planten of als gevolg van de verwerking van behandelde producten, een stof bevat die niet de werkzame stof zelf is en die niet is geïdentificeerd als metaboliet in zoogdieren, dient er onderzoek te worden verricht naar de toxiciteit van deze bestanddelen van het eindresidu, tenzij kan worden aangetoond dat de blootstelling van de consument of werknemer aan deze stoffen geen relevant gevaar voor de gezondheid inhoudt. Onderzoek naar toxicokinetiek en omzettingsreacties van metabolieten en afbraakproducten dient uitsluitend te worden verricht indien de bevindingen betreffende de toxiciteit van de metaboliet niet kunnen worden beoordeeld aan de hand van de beschikbare resultaten voor de werkzame stof.

viii) De wijze van toediening van de teststof is afhankelijk van de voornaamste blootstellingswegen. In gevallen waarin de blootstelling met name plaatsvindt in de gasvormige fase, is inhalatieonderzoek waarschijnlijk beter op zijn plaats dan oraal onderzoek.

5.1. Onderzoek naar absorptie, distributie, excretie en metabolisme bij zoogdieren

Op dit gebied zijn vaak slechts beperkte gegevens, zoals in het onderstaande beschreven en beperkt tot één proefdiersoort (normaliter de rat), noodzakelijk. Deze gegevens kunnen nuttig zijn bij de opzet en interpretatie van verdere toxiciteitsproeven. In dit verband dient echter in gedachten te worden gehouden dat gegevens over verschillen tussen diersoorten cruciaal kunnen zijn bij de extrapolatie van gegevens over dieren naar de mens en dat gegevens over percutane penetratie, absorptie, distributie, excretie en metabolisme van nut kunnen zijn bij de evaluatie van gevaren voor toedieners. Het is niet mogelijk om op alle terreinen gedetailleerde eisen inzake gegevens op te stellen, aangezien de exacte eisen afhankelijk zullen zijn van de voor elke afzonderlijke teststof verkregen resultaten.

Doel van de proeven

De proeven dienen voldoende gegevens te verschaffen om het volgende mogelijk te maken:

- een evaluatie van de absorptiesnelheid en -omvang;
- de distributie in de weefsels en de snelheid en omvang van de excretie van de teststof en de relevante metabolieten;
- de identificatie van metabolieten en de omzettingroute.

Er dient eveneens onderzoek te worden gedaan naar het effect van de dosis op deze parameters; bovendien dient te worden nagegaan of de resultaten in geval van een eenmalige en herhaalde dosis onderling afwijken.

Gevallen waarin proeven vereist zijn

Er dient zowel een toxicokinetisch onderzoek bij ratten met eenmalige toediening (oraal) van ten minste twee dosisniveaus als een toxicokinetisch onderzoek bij ratten met herhaalde toediening (oraal) van één dosisniveau te worden uitgevoerd en gerapporteerd. Soms kan het noodzakelijk zijn om aanvullend onderzoek te verrichten bij andere diersoorten (bij voorbeeld geiten of kippen).

Richtsnoer voor de proef

Deel B, hoofdstuk „Toxicokinetiek”, van Richtlijn 87/302/EEG van de Commissie van 18 november 1987 houdende negende aanpassing aan de vooruitgang van de techniek van Richtlijn 67/548/EEG van de Raad betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de indeling, de verpakking en het kenmerken van gevaarlijke stoffen ⁽¹⁾.

5.2. Acute toxiciteit

De te verstrekken en te evalueren onderzoeken, gegevens en informatie dienen toereikend te zijn om te bepalen welke effecten optreden na eenmalige blootstelling aan de werkzame stof en, meer in het bijzonder, om de hieronder genoemde zaken te kunnen vaststellen of aangeven:

- de toxiciteit van de werkzame stof;
- het tijdsverloop en de kenmerken van de effecten met volledige nadere gegevens over gedragsveranderingen en eventuele globale pathologische bevindingen bij autopsie;
- waar mogelijk de toxische werking, en
- het aan de verschillende blootstellingswegen verbonden relatieve gevaar.

Hoewel de nadruk dient te liggen op het schatten van de desbetreffende toxiciteitsniveaus, dient het aan de hand van de verkregen gegevens ook mogelijk te zijn de werkzame stof in te delen overeenkomstig Richtlijn 67/548/EEG van de Raad. De uit acute-toxiciteitsproeven verkregen gegevens zijn uiterst nuttig bij het inschatten van de gevaren waarmee bij ongelukken rekening moet worden gehouden.

5.2.1. Oraal

Gevallen waarin proeven vereist zijn

De acute orale toxiciteit van de werkzame stof dient altijd te worden gerapporteerd.

Richtsnoer voor de proef

De proef dient te worden uitgevoerd overeenkomstig methode B1 of B1 bis in de bijlage bij Richtlijn 92/69/EEG van de Commissie van 31 juli 1992 houdende zeventiende aanpassing aan de vooruitgang van de techniek van Richtlijn 67/548/EEG van de Raad betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de indeling, de verpakking en het kenmerken van gevaarlijke stoffen ⁽²⁾.

⁽¹⁾ PB nr. L 133 van 30. 5. 1988, blz. 1.

⁽²⁾ PB nr. L 383A van 29. 12. 1992, blz. 1.

5.2.2. Percutaan

Gevallen waarin proeven vereist zijn

De acute percutane toxiciteit van de werkzame stof dient altijd te worden gerapporteerd.

Richtsnoer voor de proef

Er dient onderzoek te worden gedaan naar zowel lokale als systemische effecten. De proef dient te worden uitgevoerd overeenkomstig methode B3 van Richtlijn 92/69/EEG.

5.2.3. Inhalatie

Gevallen waarin proeven vereist zijn

De inhalatietoxiciteit van de werkzame stof dient te worden gerapporteerd wanneer de werkzame stof:

- een gas of vloeibaar gemaakt gas is;
- bestemd is voor gebruik als fumigatiemiddel;
- bestemd is voor opname in een rook voortbrengend, aërosol of damp verspreidend preparaat;
- bestemd is voor gebruik in vernevelingsapparatuur;
- een dampspanning heeft $> 1 \times 10^{-2}$ Pa en bestemd is voor opname in preparaten die worden gebruikt in besloten ruimten, zoals opslagplaatsen of kassen;
- bestemd is voor opname in preparaten in poedervorm die voor een belangrijk deel bestaan uit deeltjes met een doorsnede $< 50 \mu\text{m}$ ($> 1\%$ op gewichtsbasis), of
- bestemd is voor opname in preparaten die op zodanige wijze worden gebruikt dat er verspreiding plaatsvindt van een groot aantal deeltjes of druppeltjes met een doorsnede $< 50 \mu\text{m}$ ($> 1\%$ op gewichtsbasis).

Richtsnoer voor de proef

De proef dient te worden uitgevoerd overeenkomstig methode B2 van Richtlijn 92/69/EEG.

5.2.4. Huidirritatie

Doel van de proef

De proef dient gegevens te verschaffen over de mogelijke irriterende werking van de werkzame stof op de huid, met inbegrip van de potentiële reversibiliteit van de waargenomen effecten.

Gevallen waarin de proef vereist is

De irriterende werking van de werkzame stof op de huid dient te worden vastgesteld, tenzij het volgens de criteria van het richtsnoer voor de proef waarschijnlijk is dat de desbetreffende werkzame stof ernstige dermale effecten heeft of dat effecten kunnen worden uitgesloten.

Richtsnoer voor de proef

Het onderzoek naar de acute huidirritatie dient te worden uitgevoerd overeenkomstig methode B4 van Richtlijn 92/69/EEG.

5.2.5. Oogirritatie

Doel van de proef

De proef dient gegevens te verschaffen over de mogelijke irriterende werking van de werkzame stof op de ogen, met inbegrip van de potentiële reversibiliteit van de waargenomen effecten.

Gevallen waarin de proef vereist is

Er dienen oogirritatieproeven te worden uitgevoerd, tenzij het volgens de criteria van het richtsnoer voor de proef waarschijnlijk is dat de desbetreffende werkzame stof ernstige effecten op de ogen heeft.

Richtsnoer voor de proef

De acute oogirritatie dient te worden vastgesteld overeenkomstig methode B5 van Richtlijn 92/69/EEG.

5.2.6. Sensibilisatie van de huid

Doel van de proef

De proef dient voldoende gegevens te verschaffen om te kunnen beoordelen of de werkzame stof huidsensibilisatiereacties veroorzaakt.

Gevallen waarin de proef vereist is

De proef dient altijd te worden uitgevoerd, tenzij het gaat om een stof die als sensibilisator bekend staat.

Richtsnoer voor de proef

De proef dient te worden uitgevoerd overeenkomstig methode B6 van Richtlijn 92/69/EEG.

5.3. Kortdurend toxiciteitsonderzoek

Onderzoeken naar de toxiciteit na kortdurende blootstelling dienen zodanig te zijn opgezet dat gegevens worden verkregen over de hoeveelheid werkzame stof die te verdragen is zonder dat er toxische effecten optreden onder de onderzoekomstandigheden. Dergelijk onderzoek levert bruikbare gegevens op over de gevaren voor degenen die omgaan met en gebruik maken van preparaten die de werkzame stof bevatten. Meer in het bijzonder verschaft een dergelijk onderzoek inzicht in de mogelijke cumulatieve werking van de werkzame stof alsmede in de gevaren voor werknemers die mogelijk te maken hebben met intensieve blootstelling. Bovendien levert een dergelijk onderzoek gegevens op die nuttig zijn bij de opzet van onderzoeken naar chronische toxiciteit.

De te verstrekken en te evalueren onderzoeken, gegevens en informatie dienen toereikend te zijn om te bepalen welke effecten optreden na herhaalde blootstelling aan de werkzame stof en, meer in het bijzonder, om de volgende zaken te kunnen vaststellen of aangeven:

- het verband tussen dosis en nadelige effecten;
- toxiciteit van de werkzame stof, waar mogelijk met inbegrip van het NOAEL (No Observed Adverse Effect Level);
- doelorganen, waar relevant;
- tijdsverloop en kenmerken van de vergiftiging, met volledige nadere gegevens over gedragsveranderingen en eventuele pathologische bevindingen bij autopsie;
- specifieke toxische effecten en pathologische veranderingen;
- waar relevant, persistentie en reversibiliteit van bepaalde waargenomen toxische effecten, na beëindiging van de toediening;
- waar mogelijk, de toxische werking, en
- het aan de verschillende blootstellingswegen verbonden relatieve gevaar.

5.3.1. Onderzoek over 28 dagen bij orale toediening**Gevallen waarin proeven vereist zijn**

Hoewel korte-termijnonderzoeken over 28 dagen niet verplicht zijn, kunnen zij toch van pas komen als proeven om de toe te passen doses vast te stellen. Indien deze onderzoeken worden uitgevoerd, dienen zij te worden gerapporteerd, aangezien de resultaten uiterst nuttig kunnen zijn bij de identificatie van adaptieve reacties die wellicht niet aan de oppervlakte komen bij onderzoek naar chronische toxiciteit.

Richtsnoer voor de proef

De proef dient te worden uitgevoerd overeenkomstig methode B7 van Richtlijn 92/69/EEG.

5.3.2. Onderzoek over 90 dagen bij orale toediening**Gevallen waarin proeven vereist zijn**

De orale toxiciteit na kortdurende blootstelling (90 dagen) aan de werkzame stof voor zowel rat als hond dient altijd te worden gerapporteerd. Indien er aanwijzingen zijn dat honden duidelijker zijn en indien dergelijke gegevens van nut kunnen zijn bij het extrapoleren van de resultaten naar de mens, dient er een onderzoek over twaalf maanden naar de toxiciteit voor honden te worden uitgevoerd en gerapporteerd.

Richtsnoer voor de proef

Deel B, hoofdstuk „Subchronische orale toxiciteitstest”, van Richtlijn 87/302/EEG.

5.3.3. Overige toedieningswegen**Gevallen waarin proeven vereist zijn**

Het verrichten van aanvullend percutaan onderzoek kan nuttig zijn voor de beoordeling van de blootstelling van de toepasser.

In geval van vluchtige stoffen (dampspanning $> 10^{-2}$ Pascal) is een deskundigenbeoordeling noodzakelijk om te beslissen of korte-termijnonderzoeken gericht dienen te zijn op orale of inhalatoire blootstelling.

Richtsnoeren voor de proef

- 28 dagen, dermaal: methode B9 van Richtlijn 92/69/EEG;
- 90 dagen, dermaal: deel B, hoofdstuk „subchronische dermale toxiciteitstest”, van Richtlijn 87/302/EEG;

- 28 dagen, inhalatie: methode B8 van Richtlijn 92/69/EEG;
- 90 dagen, inhalatie: deel B, hoofdstuk „subchronische inhalatietoxiciteitstest”, van Richtlijn 87/302/EEG.

5.4. Genotoxiciteitsproeven

Doel van de proef

Een dergelijk onderzoek is van nut bij:

- de voorspelling van de mogelijk genotoxische werking;
- het in een vroeg stadium identificeren van genotoxische carcinogene agentia;
- de opheldering van het werkingsmechanisme van bepaalde carcinogene agentia.

Teneinde reacties te vermijden die artefacten zijn van de opzet van het onderzoek, mogen geen uitzonderlijk giftige doses worden toegediend bij in vitro dan wel in vivo uitgevoerde mutageniteits-tests. Deze benadering geldt slechts als algemeen richtsnoer, aangezien bij de desbetreffende proeven van een flexibele benadering dient te worden uitgegaan, die onder meer bestaat uit het selecteren van verdere tests afhankelijk van de interpretatie van de per fase verkregen resultaten.

5.4.1. *In vitro* onderzoek

Gevallen waarin proeven vereist zijn

In vitro mutageniteitsproeven (bacteriële test voor genmutatie, onderzoek naar clastogeniteit in zoogdiercellen en onderzoek naar genmutatie in zoogdiercellen) dienen altijd te worden uitgevoerd.

Richtsnoeren voor de proef

Als richtsnoeren voor de proef kunnen worden geaccepteerd:

- methode B14 (Salmonella typhimurium terugmutatietest) van Richtlijn 92/69/EEG.
- methode B10 (In vitro cytogenetische test met zoogdiercellen) van Richtlijn 92/69/EEG.
- deel B, hoofdstuk „Zoogdierenceltransformatietest in vitro”, van Richtlijn 87/302/EEG.

5.4.2. *In vivo* onderzoek in lichaamscellen

Gevallen waarin proeven vereist zijn

Indien alle uitkomsten van het in vitro onderzoek negatief zijn, dient bij verder onderzoek de beschikbare relevante informatie in overweging te worden genomen (inclusief toxicokinetische, toxicodynamische en fysisch-chemische gegevens en gegevens over analoge stoffen). Het onderzoek kan een in vivo onderzoek zijn of een in vitro onderzoek waarbij een ander metaboliseringssysteem wordt gebruikt dan het systeem (de systemen) dat (die) voordien is (zijn) gebruikt.

Indien de in vitro cytogenetische test positief is, dient altijd een in vivo proef te worden uitgevoerd waarbij gebruik wordt gemaakt van lichaamscellen (metafaseonderzoek gericht op beenmerg van knaagdieren of micronucleustest bij knaagdieren).

Indien één van beide in vitro genmutatietests positief is, dient een in vivo onderzoek naar DNA-herstelsynthese of een vlekentest bij muizen te worden uitgevoerd.

Richtsnoeren voor de proef

Als richtsnoeren voor de proef kunnen worden geaccepteerd:

- methode B12 (Micronucleustest) van Richtlijn 92/69/EEG.
- deel B, hoofdstuk „Vlekkentest bij muizen”, van Richtlijn 87/302/EEG.
- methode B11 (In vivo cytogenetische test op beenmerg van zoogdieren, chromosoomanalyse) van Richtlijn 92/69/EEG.

5.4.2. *In vivo* onderzoek in geslachtscellen

Gevallen waarin proeven vereist zijn

Indien een van de resultaten van het in vivo onderzoek in lichaamscellen positief is, zijn in vivo proeven naar effecten op geslachtscellen wellicht op hun plaats. Of deze proeven uitgevoerd moeten worden, dient van geval tot geval te worden bekeken, waarbij onder meer wordt uitgegaan van gegevens betreffende toxicokinetiek, gebruik en verwachte blootstelling. Bij de proeven dient te worden gekeken naar de interactie met DNA (bij voorbeeld onderzoek naar de dominante letale factor) en de mogelijke overgeërfde effecten, en dient waar mogelijk een kwantitatieve beoordeling plaats te vinden van erfelijke effecten. De noodzaak tot het uitvoeren van kwantitatief onderzoek dient nadrukkelijk te worden aangetoond gezien het complexe karakter ervan.

5.5. Toxiciteit bij langdurige blootstelling en carcinogeniteit

Doel van de proef

De uit te voeren en te rapporteren lange-termijnonderzoeken dienen, te zamen met andere relevante gegevens en informatie over de werkzame stof, toereikend te zijn om te bepalen welke effecten optreden na herhaalde blootstelling aan de werkzame stof en, meer in het bijzonder, om:

- nadelige effecten als gevolg van de blootstelling aan de werkzame stof te kunnen identificeren;
- waar relevant, doelorganen te kunnen identificeren;
- het verband tussen dosis en effect te kunnen vaststellen;
- veranderingen in waargenomen vergiftigingsverschijnselen en -symptomen te kunnen vaststellen, en
- het NOAEL te kunnen vaststellen.

Ook het carcinogeniteitsonderzoek dient, te zamen met andere relevante gegevens en informatie over de werkzame stof, toereikend te zijn om een beoordeling mogelijk te maken van de gevaren voor de mens na herhaalde blootstelling aan de werkzame stof en, meer in het bijzonder, om:

- de carcinogene effecten als gevolg van blootstelling aan de werkzame stof te kunnen identificeren;
- de soort- en orgaanspecificiteit van opgewekte tumoren te kunnen vaststellen;
- het verband tussen dosis en effect te kunnen vaststellen, en
- voor niet-genotoxische carcinogene agentia de maximale dosis te kunnen vaststellen waarbij nog geen nadelig effect optreedt (drempeldosis).

Gevallen waarin proeven vereist zijn

De toxiciteit bij langdurige blootstelling en de carcinogeniteit dienen voor alle werkzame stoffen te worden vastgesteld. Indien — in uitzonderingsgevallen — aangevoerd wordt dat het uitvoeren van dergelijke proeven overbodig is, dient dit nadrukkelijk te worden aangetoond aan de hand van toxicokinetische gegevens waaruit blijkt dat er geen absorptie van de werkzame stof plaatsvindt via het darmkanaal, de huid of de longen.

Proefomstandigheden

Er dienen lange-termijnonderzoeken naar orale toxiciteit en carcinogeniteit (twee jaar) van de werkzame stof te worden uitgevoerd met ratten als proefdieren; deze onderzoeken kunnen worden gecombineerd.

Het onderzoek naar de carcinogeniteit van de werkzame stof dient te worden uitgevoerd met muizen als proefdier.

Indien ervan wordt uitgegaan dat er sprake is van een niet-genotoxische carcinogeniteit, dient er een goed onderbouwd verslag te worden ingediend dat wordt ondersteund door relevante testgegevens, met inbegrip van gegevens die noodzakelijk zijn ter verheldering van het mechanisme waarvan mogelijk wel sprake is.

Normaliter dienen als referentiegegevens voor behandelingenreacties de controlegegevens die tijdens het onderzoek worden verzameld; controlegegevens uit eerdere onderzoeken kunnen echter van nut zijn bij de interpretatie van specifieke carcinogeniteitsonderzoeken. Indien zij worden overgelegd, dienen deze controlegegevens uit eerdere onderzoeken betrekking te hebben op dezelfde soort en dezelfde stam, die onder soortgelijke omstandigheden zijn gehouden, en dienen te verkregen te zijn uit gelijktijdig uitgevoerde onderzoeken. Controlegegevens uit eerdere onderzoeken dienen onder meer te bestaan uit:

- identificatie van soort en stam, naam van de leverancier en specifieke kolonie-identificatie indien de leverancier verschillende vestigingsplaatsen heeft;
- naam van het laboratorium en data van onderzoek;
- beschrijving van de algemene omstandigheden waaronder de dieren zijn gehouden, met inbegrip van de soort of het merk voeder en, voor zover mogelijk, de geconsumeerde hoeveelheid;
- de leeftijd in dagen — bij benadering — van de controledieren bij aanvang van het onderzoek en op het tijdstip van de natuurlijke of onnatuurlijke dood;
- beschrijving van het tijdens of aan het eind van het onderzoek waargenomen mortaliteitspatroon van de controlegroep, alsmede andere relevante waarnemingen (bij voorbeeld ziekten, infecties);
- namen van het laboratorium en van de betrokken wetenschappelijke onderzoekers die verantwoordelijk waren voor de verzameling en interpretatie van de pathologische gegevens van het desbetreffende onderzoek, en
- een verklaring betreffende de aard van de tumoren die eventueel zijn gecombineerd om incidentiegegevens te verkrijgen.

De proefdoses, met inbegrip van de hoogste proefdosis, dienen te worden gekozen op basis van de resultaten van korte-termijnonderzoek en, indien voorhanden ten tijde van de planning van het desbetreffende onderzoek, op basis van metabolisme- en toxicokinetische gegevens. De hoogste bij het onderzoek naar de carcinogeniteit toegediende dosis dient minimale vergiftigingsverschijnselen tot gevolg te hebben, zoals een lichte teruggang in de toename van het lichaamsgewicht (minder dan

10%), zonder weefselnecrose of metabolische verzadiging te veroorzaken en zonder de normale levensduur als gevolg van andere effecten dan tumoren wezenlijk te verkorten. Indien het onderzoek naar de toxiciteit bij langdurige blootstelling apart wordt uitgevoerd, dient de hoogste toegediende dosis duidelijke toxiciteitsverschijnselen tot gevolg te hebben zonder echter in hoge mate dodelijk te zijn. Hogere doses die leiden tot buitengewoon hoge toxiciteit, worden niet relevant geacht voor de uit te voeren evaluaties.

Bij de gegevensverzameling en opstelling van rapporten mogen de incidentiewaarden van goedaardige en kwaadaardige tumoren niet worden gecombineerd, tenzij er duidelijke aanwijzingen zijn dat bepaalde goedaardige tumoren mettertijd kwaadaardig worden. Evenzo mogen onderling verschillende, niet-verwante tumoren — ongeacht de vraag of ze goedaardig of kwaadaardig zijn — die zich in hetzelfde orgaan bevinden, niet worden gecombineerd bij de beschrijving van de resultaten. Teneinde verwarring te voorkomen, dient in de nomenclatuur en bij de beschrijving van tumoren gebruik te worden gemaakt van vaktermen die bij voorbeeld zijn vastgesteld door de American Society of Toxicologic Pathologists ⁽¹⁾ of door de Hannover Tumour Registry (RENI). De gebruikte terminologie dient te worden gespecificeerd.

Het is van wezenlijk belang dat het voor het histopathologische onderzoek geselecteerde biologische materiaal bestaat uit materiaal dat is gekozen met het oog op het verkrijgen van nadere gegevens over laesies die worden vastgesteld bij globaal pathologisch onderzoek. Indien relevant voor de verduidelijking van het werkingsmechanisme en voor zover voorhanden, dienen er speciale histologische (kleurings)technieken, histochemische technieken en elektronenmicroscoponderzoeken te worden toegepast respectievelijk uitgevoerd en te worden gerapporteerd.

Richtsnoer voor de proef

De onderzoeken dienen te worden uitgevoerd overeenkomstig deel B, hoofdstuk „Chronische toxiciteitstest”, hoofdstuk „Carcinogeniteitsonderzoek” of hoofdstuk „Gecombineerde chronische toxiciteits/carcinogeniteitstest”, van Richtlijn 87/302/EEG.

5.6. Reproductietoxiciteit

Nadelige effecten op het voortplantingsmechanisme kunnen worden ingedeeld in de volgende hoofdtypen:

- vermindering van mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid;
- effecten op de normale ontwikkeling van het nageslacht (ontwikkelingstoxiciteit).

De mogelijke effecten op alle aspecten van de voortplantingsfysiologie bij zowel mannelijke als vrouwelijke dieren, alsmede de mogelijke effecten op prenatale en postnatale ontwikkeling, dienen te worden onderzocht en gerapporteerd. Indien — in uitzonderingsgevallen — wordt aangevoerd dat het uitvoeren van dergelijke proeven overbodig is, dient dit nadrukkelijk te worden aangetoond.

Normaliter dienen als referentiegegevens voor behandelingsreacties de controlegegevens die tijdens het onderzoek worden verzameld; controlegegevens uit eerdere onderzoeken kunnen echter van nut zijn bij de interpretatie van specifieke reproductieonderzoeken. Indien deze gegevens uit eerdere onderzoeken worden overgelegd, dienen zij betrekking te hebben op dezelfde soort en dezelfde stam, die onder soortgelijke omstandigheden zijn gehouden, en dienen ze verkregen te zijn uit gelijktijdig uitgevoerde onderzoeken. Controlegegevens uit eerdere onderzoeken dienen onder meer te bestaan uit:

- identificatie van soort en stam, naam van de leverancier en specifieke kolonie-identificatie indien de leverancier verschillende vestigingsplaatsen heeft;
- naam van het laboratorium en data van onderzoek;
- beschrijving van de algemene omstandigheden waaronder de dieren zijn gehouden, met inbegrip van de soort of het merk voeder en, voor zover mogelijk, de verbruikte hoeveelheid;
- de leeftijd in dagen — bij benadering — van de controledieren bij aanvang van het onderzoek en op het tijdstip van de natuurlijke of onnatuurlijke dood;
- beschrijving van het tijdens of aan het eind van het onderzoek waargenomen mortaliteitspatroon van de controlegroep, alsmede andere relevante waarnemingen (bij voorbeeld ziekten, infecties), en
- namen van het laboratorium en van de betrokken wetenschappelijke onderzoekers die verantwoordelijk waren voor de verzameling en interpretatie van de toxicologische gegevens van het desbetreffende onderzoek.

5.6.1. Multigeneratieonderzoek

Doel van de proef

De gerapporteerde onderzoeken dienen, te zamen met andere relevante gegevens en informatie over de werkzame stof, toereikend te zijn om te bepalen welke effecten er ten aanzien van de voortplanting optreden na herhaalde blootstelling aan de werkzaam stof en, meer in het bijzonder, om:

⁽¹⁾ Standardized System of Nomenclature and Diagnostic Criteria — Guides for Toxicologic Pathology.

- directe en indirecte effecten op de voortplanting als gevolg van blootstelling aan de werkzame stof te kunnen identificeren;
- versterking van algemene toxische effecten te kunnen vaststellen (waargenomen bij onderzoek naar toxiciteit op korte termijn en naar chronische toxiciteit);
- het verband tussen dosis en effect te kunnen vaststellen;
- veranderingen in waargenomen vergiftigingsverschijnselen en -symptomen te kunnen vaststellen, en
- het NOAEL te kunnen vaststellen.

Gevallen waarin proeven vereist zijn

Er dient altijd een onderzoek naar reproductietoxiciteit bij ten minste twee generaties ratten te worden uitgevoerd en gerapporteerd.

Richtsnoer voor de proef

De proeven dienen te worden uitgevoerd overeenkomstig deel B, hoofdstuk „Reproductietoxiciteitsonderzoek over twee generaties”, van Richtlijn 87/302/EEG. Bovendien moet het gewicht van de voortplantingsorganen worden gerapporteerd.

Aanvullend onderzoek

Indien nodig voor een betere interpretatie van de effecten op de voortplanting en voor zover deze gegevens nog niet beschikbaar zijn, kan het van nut zijn aanvullend onderzoek te verrichten:

- afzonderlijke onderzoeken, naar mannelijke en vrouwelijke dieren;
- uit drie onderdelen bestaande opzet van het onderzoek;
- onderzoek naar de dominante letale oorzaak van onvruchtbaarheid bij mannelijke dieren;
- kruisingen tussen behandelde mannelijke dieren en niet behandelde vrouwelijke dieren en vice versa;
- effect op spermatogenese;
- effect op oögenese;
- motiliteit, mobiliteit en morfologie van het sperma, en
- onderzoek naar hormonale activiteit.

5.6.2. *Onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit*

Doel van de proeven

De gerapporteerde onderzoeken dienen, te zamen met andere relevante gegevens en informatie over de werkzame stof, toereikend te zijn om een beoordeling mogelijk te maken van de effecten op de embryonale en foetale ontwikkeling na herhaalde blootstelling aan de werkzame stof en, meer in het bijzonder om:

- de directe en indirecte effecten op de embryonale en foetale ontwikkeling als gevolg van blootstelling aan de werkzame stof te kunnen identificeren;
- maternale toxiciteit te kunnen vaststellen;
- het verband tussen waargenomen effecten en dosis bij zowel moederdier als jongen te kunnen vaststellen;
- veranderingen in waargenomen vergiftigingsverschijnselen en symptomen te kunnen vaststellen, en
- het NOAEL te kunnen vaststellen.

Bovendien dienen de proeven aanvullende gegevens op te leveren over de eventuele versterking van algemene toxische effecten op drachtige dieren.

Gevallen waarin proeven vereist zijn

De onderzoeken dienen altijd te worden uitgevoerd.

Proefomstandigheden

Ontwikkelingstoxiciteit dient zowel bij ratten als bij konijnen te worden vastgesteld via orale toediening. Misvormingen en afwijkingen dienen afzonderlijk te worden gerapporteerd. In het desbetreffende rapport dient een overzicht van de terminologie en van de diagnostische beginselen te worden gegeven voor alle misvormingen en afwijkingen.

Richtsnoer voor de proef

De proeven dienen te worden uitgevoerd overeenkomstig deel B, hoofdstuk „Teratogeniteitsonderzoek” (knaagdieren en niet-knaagdieren), van Richtlijn 87/302/EEG.

5.7. Onderzoek naar vertraagd intredende neurotoxiciteit**Doel van de proef**

De proef dient voldoende gegevens op te leveren om te kunnen beoordelen of de werkzame stof vertraagd intredende neurotoxiciteit tot gevolg kan hebben na acute blootstelling.

Gevallen waarin de proef vereist is

Dit onderzoek dient te worden uitgevoerd voor stoffen met structuren die vergelijkbaar zijn met of verwant zijn aan de structuren van stoffen die vertraagd intredende neurotoxiciteit tot gevolg kunnen hebben, zoals organofosfaten.

Richtsnoer voor de proef

De proeven dienen te worden uitgevoerd overeenkomstig OESO-richtsnoer 418.

5.8. Overige toxicologische onderzoeken**5.8.1. Onderzoek naar toxiciteit van metabolieten als bedoeld in punt vii) van de inleiding**

Aanvullend onderzoek, voor zover betrekking hebbend op andere stoffen dan de werkzame stof, is niet per definitie vereist.

Of er al dan niet aanvullend onderzoek dient te worden verricht, dient van geval tot geval te worden bekeken.

5.8.2. Aanvullend onderzoek naar de werkzame stof

Het kan in bepaalde gevallen noodzakelijk zijn om aanvullend onderzoek te verrichten teneinde meer duidelijkheid te verkrijgen over waargenomen effecten. Dit onderzoek kan onder meer bestaan uit:

- onderzoek naar absorptie, distributie, excretie en metabolisme;
- onderzoek naar de mogelijke neurotoxische werking;
- onderzoek naar de mogelijke immunotoxicologische werking;
- onderzoek gebaseerd op andere toedieningsroutes.

Of er al dan niet aanvullend onderzoek dient te worden verricht, dient van geval tot geval te worden bekeken, waarbij onder meer wordt uitgegaan van de resultaten van beschikbare toxicologische onderzoeken en onderzoeken naar metabolisme en wordt uitgegaan van de belangrijkste blootstellingswegen.

Eventueel vereist onderzoek dient op individuele basis te worden opgezet, in het licht van de specifieke, te onderzoeken parameters en de te bereiken doelstellingen.

5.9. Medische gegevens

Indien beschikbaar en onverminderd het bepaalde in artikel 5 van Richtlijn 80/1107/EEG van de Raad van 27 november 1980 betreffende de bescherming van werknemers tegen de risico's van blootstelling aan chemische, fysische en biologische agentia op het werk⁽¹⁾ dienen gegevens uit de praktijk en informatie met betrekking tot de herkenning van vergiftigingsverschijnselen en betreffende de effectiviteit van eerste hulp en therapeutische maatregelen te worden overgelegd. Bovendien dienen er meer specifieke verwijzingen naar onderzoeken naar antidotale farmacologie of veiligheidsfarmacologie waarbij gebruik wordt gemaakt van dieren, te worden overgelegd. Indien relevant, dient de werkzaamheid van potentiële vergiftigingsantagonisten te worden onderzocht en gerapporteerd.

Gegevens en informatie over de effecten van menselijke blootstelling, indien beschikbaar en van de vereiste kwaliteit, zijn uiterst nuttig bij de bevestiging van de validiteit van extrapolaties en conclusies met betrekking tot doelorganen, verbanden tussen doses en effecten en de reversibiliteit van toxische effecten. Dergelijke gegevens kunnen worden verkregen na accidentele blootstelling of blootstelling tijdens het werk.

5.9.1. Gegevens van het medisch toezicht op het bij de fabricage betrokken personeel

Verslagen van programma's voor toezicht op gezonde werkomstandigheden, ondersteund door gedetailleerde gegevens over de opzet van het programma, de blootstelling aan de werkzame stof en de blootstelling aan andere chemicaliën, dienen te worden overgelegd. Waar mogelijk dienen dergelijke verslagen tevens gegevens te bevatten over het werkingsmechanisme van de werkzame stof. Ook dienen deze verslagen, indien voorhanden, gegevens te bevatten over personen die in fabrieken of na toepassing van de werkzame stof (bij voorbeeld bij werkzaamheidsproeven) aan de werkzame stof zijn blootgesteld.

Beschikbare gegevens over sensibilisatie, met inbegrip van allergische reacties bij werknemers en andere personen die aan de werkzame stof zijn blootgesteld, dienen te worden verstrekt en waar relevant bijzonderheden te bevatten over eventuele incidentie van hypergevoeligheid. De verstrekte gegevens dienen betrekking te hebben op bijzonderheden als frequentie, niveau en duur van de blootstelling, waargenomen symptomen en andere relevante klinische informatie.

⁽¹⁾ PB nr. L 327 van 3. 12. 1980, blz. 8.

5.9.2. *Rechtstreekse waarneming van bij voorbeeld klinische gevallen en accidentele vergiftiging*

Beschikbare rapporten uit de openbare literatuur inzake klinische gevallen en gevallen van vergiftiging dienen, voor zover zij zijn gepubliceerd in vooraanstaande vakbladen of zijn ontleend aan officiële rapporten, te zamen met rapporten van eventuele follow-up-onderzoeken te worden overgelegd. Dergelijke rapporten dienen volledige beschrijvingen te bevatten van aard, niveau en duur van de blootstelling, klinische symptomen, maatregelen voor eerste hulp en therapeutische maatregelen alsmede van verrichte metingen en gedane waarnemingen. Samenvattingen en samenvattende gegevens zijn niet bruikbaar in dit verband.

Mits zij diep genoeg op de materie ingaat, kan een dergelijke documentatie uiterst nuttig zijn bij de bevestiging van de validiteit van extrapolatie van gegevens over dieren naar de mens en bij de identificatie van voor de mens specifieke, onvoorziene nadelige effecten.

5.9.3. *Waarnemingen inzake de blootstelling van de bevolking in het algemeen en, indien relevant, epidemiologisch onderzoek*

Voor zover beschikbaar en ondersteund door gegevens over niveau en duur van de blootstelling, en voor zover uitgevoerd overeenkomstig de erkende normen⁽¹⁾, is epidemiologisch onderzoek uiterst nuttig en dient het te worden overgelegd.

5.9.4. *Diagnose van vergiftiging (bepaling van de werkzame stof, metaboliëten), specifieke vergiftigingsverschijnselen, klinisch onderzoek*

Er dient een gedetailleerde beschrijving van de klinische verschijnselen en vergiftigingsverschijnselen, met inbegrip van de in een vroeg stadium optredende verschijnselen en symptomen en volledige gegevens over klinisch onderzoek dat bruikbaar is in diagnostisch opzicht, indien voorhanden, te worden verstrekt en deze beschrijving dient volledige bijzonderheden te bevatten betreffende het tijdsverloop van opname van, dermale blootstelling aan of inhalatie van verschillende hoeveelheden van de werkzame stof.

5.9.5. *Voorgestelde behandeling: maatregelen voor eerste hulp, antidota, medische behandeling*

Er dienen maatregelen voor eerste hulp te worden vastgesteld die toegepast moeten worden bij (feitelijke of waarschijnlijke) vergiftiging en bij contaminatie van de ogen.

Er dient een volledige beschrijving te worden gegeven van de toe te passen behandeling bij vergiftiging of contaminatie van de ogen, met inbegrip van het gebruik van antidota, voor zover beschikbaar. Er dienen aan de praktijk — voor zover aanwezig en beschikbaar of bij gebreke hiervan, aan de theorie — ontleende gegevens over de effectiviteit van alternatieve behandelingsmethoden — voor zover relevant — te worden verstrekt. Er dient een beschrijving te worden gegeven van aan specifieke methoden verbonden contra-indicaties, met name van die welke betrekking hebben op „algemene medische problemen” en omstandigheden.

5.9.6. *Te verwachten effecten van vergiftiging*

Voor zover bekend dienen de te verwachten effecten van vergiftiging en de duur van deze effecten na vergiftiging te worden beschreven en dient de invloed te worden aangegeven van:

- soort, niveau en duur van blootstelling of opname, en
- verschillen in tijd tussen blootstelling of opname en aanvang van de behandeling.

5.10. *Samenvatting van zoogdiertoxiciteit en globale evaluatie*

Er dient een samenvatting te worden overgelegd van alle in het kader van de paragrafen 5.1 tot en met 5.10 verstrekte gegevens en informatie, welke samenvatting een gedetailleerde en kritische beoordeling dient te omvatten van die gegevens aan de hand van relevante evaluatieve en voor de besluitvorming beslissende criteria en richtsnoeren, met specifieke verwijzingen naar de gevaren voor mens en dier die kunnen ontstaan of bestaan alsmede naar de omvang, kwaliteit en betrouwbaarheid van de database.

Waar relevant dient in het licht van de bevindingen met betrekking tot de analytische beschrijving van batches van de werkzame stof (paragraaf 1.11) en van eventuele opschalingsonderzoeken (paragraaf 5, punt iv), de relevantie van de gegevens die worden overgelegd ter beoordeling van het toxicologische profiel van de werkzame stof zoals die wordt gefabriceerd, te worden aangetoond.

Op basis van de beoordeling van de database en de relevante voor de besluitvorming beslissende criteria en richtsnoeren, dienen de voor elk relevant onderzoek voorgestelde NOAELs te worden gemotiveerd.

Op basis van deze gegevens dienen er wetenschappelijk verantwoorde voorstellen te worden ingediend voor de vaststelling van een ADI en AOEL(s) voor de desbetreffende werkzame stof.”

⁽¹⁾ Guidelines for Good Epidemiology Practices for Occupational and Environmental Research, opgesteld door de Chemical Manufacturers Association's Epidemiology Task Group, als onderdeel van het proefproject van het Epidemiology Resource and Information Center (ERIC) uit 1991.

BIJLAGE II

„7. TOXICOLOGISCH ONDERZOEK

Voor een juiste beoordeling van de toxiciteit van preparaten dienen er voldoende gegevens beschikbaar te zijn betreffende acute toxiciteit, irritatie en sensibilisatie van de werkzame stof. Indien mogelijk dient er aanvullende informatie betreffende de toxische werking, het toxicologische profiel en alle andere bekende toxicologische aspecten van de werkzame stof te worden overgelegd.

Binnen de context van de invloed die onzuiverheden en andere bestanddelen op toxicologisch gedrag kunnen hebben, is het van wezenlijk belang dat voor elk overgelegd onderzoek een gedetailleerde beschrijving (specificatie) van het toegepaste materiaal wordt gegeven. De proeven dienen te worden uitgevoerd met gebruikmaking van het gewasbeschermingsmiddel waarvoor toelating wordt gevraagd.

7.1. Acute toxiciteit

De te verstrekken en te beoordelen onderzoeken, gegevens en informatie dienen toereikend te zijn om te bepalen welke effecten optreden na eenmalige blootstelling aan het gewasbeschermingsmiddel en, meer in het bijzonder, om de volgende zaken te kunnen vaststellen of aangeven:

- de toxiciteit van het gewasbeschermingsmiddel;
- de toxiciteit van het gewasbeschermingsmiddel met betrekking tot de werkzame stof;
- het tijdsverloop en de kenmerken van het effect, met volledige bijzonderheden betreffende gedragsveranderingen en eventuele globale pathologische bevindingen bij autopsie;
- waar mogelijk de toxische werking, en
- het aan de verschillende blootstellingswegen verbonden relatieve gevaar.

Hoewel de nadruk dient te worden gelegd op het schatten van de toxiciteitsniveaus, dienen de verkregen gegevens het eveneens mogelijk te maken om het gewasbeschermingsmiddel in te delen overeenkomstig Richtlijn 78/631/EEG van de Raad. De bij onderzoek naar acute toxiciteit verkregen gegevens zijn uiterst nuttig bij de beoordeling van gevaren die zich naar alle waarschijnlijkheid voor zullen doen bij accidentele situaties.

7.1.1. Oraal

Gevallen waarin proeven vereist zijn

Er dient altijd een proef inzake acute orale toxiciteit te worden uitgevoerd, tenzij de aanvrager ten genoegen van de daarvoor bevoegde instantie kan aantonen dat voldaan is aan het bepaalde in artikel 3, lid 2, van Richtlijn 78/631/EEG.

Richtsnoer voor de proef

De proef dient te worden uitgevoerd overeenkomstig methode B1 of methode B1 bis van Richtlijn 92/69/EEG.

7.1.2. Percutaan

Gevallen waarin proeven vereist zijn

Er dient altijd een proef inzake acute dermale toxiciteit te worden uitgevoerd, tenzij de aanvragen ten genoegen van de daarvoor bevoegde instantie kan aantonen dat voldaan is aan het bepaalde in artikel 3, lid 2, van Richtlijn 78/631/EEG.

Richtsnoer voor de proef

De proef dient te worden uitgevoerd overeenkomstig methode B3 van Richtlijn 92/69/EEG.

7.1.3. Inhalatie

Doel van de proef

De proef dient gegevens te verschaffen over de inhalatietoxiciteit bij ratten van het gewasbeschermingsmiddel of van de rook die door dit middel wordt voortgebracht.

Gevallen waarin proeven vereist zijn

De proef dient te worden uitgevoerd indien het gewasbeschermingsmiddel:

- een gas of vloeibaar gemaakt gas is;
- een rook voortbrengende formulering of fumigatiemiddel is;
- wordt gebruikt in vernevelingsapparatuur;
- een damp verspreidend preparaat is;

- een aerosol is;
- een poeder is waarvan een belangrijk deel bestaat uit deeltjes met een doorsnede $< 50 \mu\text{m}$ ($> 1\%$ op gewichtsbasis);
- met behulp van vliegtuigen wordt verspreid en voor zover er gevaar is voor blootstelling door inhalatie;
- een werkzame stof bevat met een dampspanning $> 1 \times 10^{-2}$ Pa en gebruikt wordt in besloten ruimten, zoals opslagplaatsen of kassen;
- op zodanige wijze wordt gebruikt dat er verspreiding plaatsvindt van een groot aantal deeltjes of druppeltjes met een doorsnede $< 50 \mu\text{m}$ ($> 1\%$ op gewichtsbasis).

Richtsnoer voor de proef

De proef dient te worden uitgevoerd overeenkomstig methode B2 van Richtlijn 92/69/EEG.

7.1.4. *Huidirritatie*

Doel van de proef

De proef dient gegevens op te leveren betreffende de mogelijke irriterende werking op de huid van het gewasbeschermingsmiddel, met inbegrip van de potentiële reversibiliteit van de waargenomen effecten.

Gevalen waarin proeven vereist zijn

De irriterende werking op de huid van het gewasbeschermingsmiddel dient te worden vastgesteld, tenzij het volgens de criteria van het richtsnoer voor de proef waarschijnlijk is dat de desbetreffende werkzame stof ernstige dermale effecten heeft of dat effecten kunnen worden uitgesloten.

Richtsnoer voor de proef

De proef dient te worden uitgevoerd overeenkomstig methode B4 van Richtlijn 92/69/EEG.

7.1.5. *Oogirritatie*

Doel van de proef

De proef dient gegevens op te leveren over de mogelijke irriterende werking van het gewasbeschermingsmiddel op de ogen, met inbegrip van de potentiële reversibiliteit van de waargenomen effecten.

Gevalen waarin proeven vereist zijn

Er dienen oogirritatieproeven te worden uitgevoerd, tenzij het volgens de criteria van het richtsnoer voor de proef waarschijnlijk is dat het desbetreffende middel ernstige effecten op de ogen heeft.

Richtsnoer voor de proef

De oogirritatie dient te worden vastgesteld overeenkomstig methode B5 van Richtlijn 92/69/EEG.

7.1.6. *Sensibilisatie van de huid*

Doel van de proef

De proef dient voldoende gegevens op te leveren om te kunnen beoordelen of het gewasbeschermingsmiddel huidsensibilisatiereacties veroorzaakt.

Gevalen waarin proeven vereist zijn

De proeven dienen altijd te worden uitgevoerd, tenzij van de werkzame stof(fen) of co-formulanten bekend is dat ze sensibiliserende eigenschappen hebben.

Richtsnoer voor de proef

De proeven dienen te worden uitgevoerd overeenkomstig methode B6 van Richtlijn 92/69/EEG.

7.1.7. *Aanvullend onderzoek naar combinaties van gewasbeschermingsmiddelen*

Doel van de proef

Het kan in bepaalde gevallen noodzakelijk zijn om het onderzoek als bedoeld in de punten 7.1.1 tot en met 7.1.6 te verrichten voor combinaties van gewasbeschermingsmiddelen, indien het etiket van het middel voorschriften bevat voor het gebruik van het gewasbeschermingsmiddel met andere gewasbeschermingsmiddelen en/of hulpstoffen als tankmengsel. De noodzaak tot het verrichten van aanvullend onderzoek dient van geval tot geval te worden bekeken, waarbij wordt uitgegaan van de resultaten van onderzoek naar de acute toxiciteit van de afzonderlijke gewasbeschermingsmiddelen, de mogelijkheid van blootstelling aan de combinatie van de desbetreffende middelen en de beschikbare gegevens over of praktijkervaring met de desbetreffende middelen of soortgelijke producten.

7.2. Gegevens inzake blootstelling

7.2.1. Blootstelling van de toepasser

De gevaren voor degenen die werken met gewasbeschermingsmiddelen zijn afhankelijk van de fysische, chemische en toxicologische eigenschappen van het gewasbeschermingsmiddel alsmede van het soort middel (verdund/onverdund) en de route, mate en duur van de blootstelling. Er dienen voldoende informatie en gegevens te worden verstrekt om een beoordeling mogelijk te maken van de mate van blootstelling aan de werkzame stof(fen) en/of toxicologisch relevante verbindingen in het gewasbeschermingsmiddel, waarvan waarschijnlijk sprake zal zijn onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden. Daarnaast dienen op basis van deze informatie en gegevens de juiste beschermingsmaatregelen te kunnen worden genomen, die onder meer betrekking hebben op de door de toepassers te gebruiken en op het etiket te specificeren persoonlijke beschermingsmiddelen.

7.2.1.1. Schatting van de blootstelling van de toepassing

Doel van de schatting

Er dient een schatting te worden gemaakt — op basis van een (voor zover beschikbaar) geschikt rekenmodel — om een evaluatie mogelijk te maken van de blootstelling van de toepasser waarvan naar alle waarschijnlijkheid sprake zal zijn onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden.

Gevallen waarin de schatting vereist is

Er dient altijd een schatting te worden gemaakt van de blootstelling van de toepasser.

Schattingsomstandigheden

Er dient een schatting te worden gemaakt voor elke toepassingsmethode en alle toepassingsapparatuur, waarbij rekening wordt gehouden met de eisen die voortvloeien uit de voorschriften die bij Richtlijn 78/631/EEG op het gebied van indeling en etikettering zijn vastgesteld voor het manipuleren van het onverdunde en het verdunde produkt, en met de verschillende soorten en maten van te gebruiken recipiënten, het mengen, laden en verspreiden van het gewasbeschermingsmiddel, weersomstandigheden en reiniging en onderhoud van de apparatuur die bij de verspreiding wordt gebruikt.

Allereerst dient er een schatting te worden gemaakt waarbij wordt verondersteld dat de toepasser geen gebruik maakt van persoonlijke beschermingsmiddelen.

Indien relevant, dient er een tweede schatting te worden gemaakt, waarbij wordt verondersteld dat de toepasser wel gebruik maakt van de voor de hand liggende effectieve en makkelijk verkrijgbare beschermingsmiddelen. Indien er op het etiket beschermingsmaatregelen zijn gespecificeerd, zal hiermee rekening worden gehouden bij de schatting.

7.2.1.2. Meting van de blootstelling van de toepasser

Doel van de proef

De proef dient voldoende gegevens te verschaffen om een evaluatie mogelijk te maken van de blootstelling van de toepasser waarvan naar alle waarschijnlijkheid sprake zal zijn onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden.

Gevallen waarin de proef vereist is

Er dienen feitelijke blootstellingsgegevens betreffende de relevante blootstellingsroute(s) te worden gerapporteerd, indien uit de risico-evaluatie blijkt dat de op grond van gezondheidsoverwegingen vastgestelde grenswaarde is overschreden. Dit is bij voorbeeld het geval wanneer uit de in punt 7.2.1.1 genoemde schatting van de blootstelling van de toepasser blijkt dat:

- het (de) aanvaardbare niveau(s) van blootstelling van de toepasser (AOEL) dat is vastgesteld binnen de context van opneming van de werkzame stof(fen) in bijlage I, en/of
- de grenswaarden die zijn vastgesteld voor de werkzame stof en/of toxicologisch relevante verbinding(en) van het gewasbeschermingsmiddel overeenkomstig Richtlijn 80/1107/EEG betreffende de bescherming van werknemers tegen de risico's van blootstelling aan chemische, fysische en biologische agentia op het werk, en overeenkomstig Richtlijn 90/394/EEG van de Raad van 28 juni 1990 betreffende de bescherming van werknemers tegen de risico's van blootstelling aan carcinogene agentia op het werk ⁽¹⁾

kan of kunnen worden overschreden.

Er dienen eveneens feitelijke blootstellingsgegevens te worden gerapporteerd indien er geen geschikt rekenmodel of geen geschikte gegevens beschikbaar zijn om de in punt 7.2.1.1 genoemde schatting te maken.

In gevallen waarin dermale blootstelling de belangrijkste blootstellingsweg is, kan een proef met betrekking tot dermale absorptie of de uitkomsten van een subacuut dermaal onderzoek, voor zover niet reeds uitgevoerd, een bruikbaar alternatief zijn voor het verkrijgen van gegevens ter verijning van de in punt 7.2.1.1 genoemde schatting.

⁽¹⁾ PB nr. L 196 van 26. 7. 1990, blz. 1.

Proefomstandigheden

De proef dient te worden uitgevoerd onder realistische blootstellingsomstandigheden, waarbij wordt uitgegaan van de voorgestelde gebruiksomstandigheden.

7.2.2. *Blootstelling van omstanders*

Omstanders kunnen worden blootgesteld gedurende de toepassing van gewasbeschermingsmiddelen. Op basis van de gerapporteerde informatie en gegevens dienen de juiste gebruiksomstandigheden te kunnen worden bepaald, die onder meer het weren van omstanders uit gebieden waar gewasbeschermingsmiddelen gebruikt worden en het vaststellen van veilige afstanden inhouden.

Doel van de schatting

Er dient een schatting te worden gemaakt, op basis van een — voor zover beschikbaar — geschikt rekenmodel, om een evaluatie mogelijk te maken van de blootstelling van omstanders waarvan naar alle waarschijnlijkheid sprake zal zijn onder de de voorgestelde gebruiksomstandigheden.

Gevallen waarin de schatting vereist is

Er dient altijd een schatting te worden gemaakt van de blootstelling van omstanders.

Schattingsomstandigheden

Er dient een schatting van de blootstelling van omstanders te worden gemaakt voor elke toepassingsmethode. Bij deze schatting dient ervan uit te worden gegaan dat de omstanders geen gebruik maken van persoonlijke beschermingsmiddelen.

De blootstelling van omstanders dient eventueel te worden gemeten, indien de in dit verband gemaakte schattingen hiertoe aanleiding geven.

7.2.3. *Blootstelling van werknemers*

Werknemers kunnen worden blootgesteld na toepassing van gewasbeschermingsmiddelen indien zij behandelde velden of erven betreden dan wel behandelde ruimten binnengaan, of wanneer zij in aanraking komen met behandelde planten of plantaardige produkten waarop residuen zijn achtergebleven. Op basis van de gerapporteerde informatie en gegevens dienen de juiste beschermingsmaatregelen te kunnen worden genomen, die onder meer betrekking hebben op wacht- en terugkeertijden.

7.2.3.1. *Schatting van de blootstelling van de werknemer*

Doel van de schatting

Er dient een schatting te worden gemaakt op basis van een — indien beschikbaar — geschikt rekenmodel, om een evaluatie mogelijk te maken van de blootstelling van de werknemer waarvan naar alle waarschijnlijkheid sprake zal zijn onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden.

Gevallen waarin de schatting vereist is

Er dient altijd een schatting te worden gemaakt van de blootstelling van de werknemer.

Schattingsomstandigheden

Er dient een schatting van de blootstelling van de werknemer te worden gemaakt voor elk gewas en elke uit te voeren taak.

Allereerst dient er een schatting te worden gemaakt waarbij wordt uitgegaan van de beschikbare gegevens over de te verwachten blootstelling, met als veronderstelling dat de werknemer geen gebruik maakt van persoonlijke beschermingsmiddelen.

Indien relevant, dient er een tweede schatting te worden gemaakt, waarbij wordt verondersteld dat de werknemer wel gebruik maakt van de voor de hand liggende effectieve en makkelijk verkrijgbare beschermingsmiddelen.

Indien relevant, dient er bovendien een schatting te worden gemaakt op basis van gegevens over de hoeveelheid residuen die vrij kunnen komen onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden.

7.2.3.2. *Meting van de blootstelling van de werknemer*

Doel van de proef

De proef dient voldoende gegevens te verschaffen om een beoordeling mogelijk te maken van de blootstelling van de werknemer waarvan naar alle waarschijnlijkheid sprake zal zijn onder de voorgestelde gebruiksomstandigheden.

Gevallen waarin de proef vereist is

Er dienen feitelijke blootstellingsgegevens betreffende de relevante blootstellingsroute(s) te worden gerapporteerd, indien uit de risico-evaluatie blijkt dat de op grond van gezondheidsoverwegingen

vastgestelde grenswaarde is overschreden. Dit is bij voorbeeld het geval wanneer uit de in punt 7.2.3.1 genoemde schatting van de blootstelling van de werknemer blijkt dat:

- de AOEL(s) die is (zijn) vastgesteld binnen de context van de opname van de werkzame stof(fen) in bijlage I, en/of
- de grenswaarden die zijn vastgesteld voor de werkzame stof en/of toxicologisch relevante verbinding(en) van het gewasbeschermingsmiddel overeenkomstig de Richtlijnen 80/1107/EEG en 90/394/EEG

kan of kunnen worden overschreden.

Er dienen eveneens feitelijke blootstellingsgegevens te worden gerapporteerd indien er geen geschikt rekenmodel of geen geschikte gegevens beschikbaar zijn om de in punt 7.2.3.1 genoemde schatting te maken.

In gevallen waarin dermale blootstelling de belangrijkste blootstellingsroute is, kan een proef met betrekking tot dermale absorptie, voor zover niet reeds uitgevoerd, een bruikbaar alternatief zijn voor het verkrijgen van gegevens ter verfijning van de in punt 7.2.3.1 genoemde schatting.

Proefomstandigheden

De proef dient te worden uitgevoerd onder realistische blootstellingsomstandigheden, waarbij wordt uitgegaan van de voorgestelde gebruiksomstandigheden.

7.3. Dermale absorptie

Doel van de proef

De proef dient te voorzien in een meting van de absorptie van de werkzame stof en toxicologisch relevante verbindingen via de huid.

Gevallen waarin de proef vereist is

Het onderzoek dient te worden uitgevoerd wanneer dermale blootstelling een belangrijke blootstellingsroute is en indien uit de risico-evaluatie blijkt dat de op grond van gezondheidsoverwegingen vastgestelde grenswaarde is overschreden. Dit is bij voorbeeld het geval wanneer de uitkomsten van de schatting of meting van de blootstelling van de werknemer, overeenkomstig het bepaalde in punt 7.2.1.1, of de uit de in punt 7.2.1.2 genoemde proef verkregen gegevens, aanleiding geven tot de veronderstelling dat:

- de AOEL(s) die is (zijn) vastgesteld binnen de context van de opname van de werkzame stof(fen) in bijlage I, en/of
- de grenswaarden die zijn vastgesteld voor de werkzame stof en/of toxicologisch relevante verbinding(en) van het gewasbeschermingsmiddel overeenkomstig de Richtlijnen 80/1107/EEG en 90/394/EEG van de Raad

kan of kunnen worden overschreden.

Proefomstandigheden

In principe dienen er gegevens van een in vivo onderzoek naar de absorptie via de huid van ratten te worden gerapporteerd. Wanneer de resultaten van de schatting waarbij gebruik wordt gemaakt van deze in vivo huidabsorptiegegevens, in de risico-evaluatie zijn verwerkt, maar er een indicatie van excessieve blootstelling blijft, is een in vitro vergelijkend onderzoek naar absorptie via de huid van ratten en van de mens wellicht noodzakelijk.

Richtsnoer voor de proef

De relevante onderdelen van OESO-richtsnoer 417 dienen te worden toegepast. Voor de opzet van de onderzoeken dient eventueel rekening te worden gehouden met de uitkomsten van de onderzoeken naar de absorptie via de huid met de werkzame stof(fen).

7.4. Beschikbare toxicologische gegevens betreffende niet-werkzame stoffen

Voor zover beschikbaar dient er een kopie van de kennisgeving en het veiligheidsinformatieblad dat is overgelegd in het kader van Richtlijn 67/548/EEG en Richtlijn 91/155/EEG van de Commissie van 5 maart 1991 houdende beschrijving en vaststelling van de wijze van uitvoering voor het systeem voor specifieke informatie inzake gevaarlijke preparaten krachtens artikel 10 van Richtlijn 88/379/EEG van de Raad⁽¹⁾ te worden overgelegd voor elke co-formulant. Ook de overige beschikbare gegevens dienen te worden verstrekt.

⁽¹⁾ PB nr. L 76 van 22. 3. 1991, blz. 35."